

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-145046

(43)公開日 平成 6 年(1994) 5 月24日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/50	H	7329-4C		
B 0 1 J 13/12		6345-4G	B 0 1 J 13/ 02	J

審査請求 未請求 請求項の数16(全 11 頁)

(21)出願番号	特願平5-195945	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成5年(1993)8月6日	(72)発明者	前寺 耕一 大阪府吹田市津雲台5丁目18番D73-307号
(31)優先権主張番号	特願平4-211462	(72)発明者	堀 益久 兵庫県尼崎市武庫の里2丁目2番28号 奥田マンション2C
(32)優先日	平4(1992)8月7日	(72)発明者	布藤 智康 大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 武田薬品五月丘寮内
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)

(54)【発明の名称】 水溶性薬物のマイクロカプセルの製造法

(57)【要約】

【目的】 水溶性薬物のマイクロカプセルの新規製造方法を提供する。

【構成】 水中乾燥法における水溶性薬物のマイクロカプセルの製造において、外水相に浸透圧調節剤を存在させることを特徴とする水溶性薬物のマイクロカプセルの製造法。

【効果】 本発明方法によれば、水中乾燥法による水溶性薬物のマイクロカプセルの製造において、水溶性薬物のマイクロカプセルへの取り込み率およびマイクロカプセル中の水溶性薬物の含量を高めることができる。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水中乾燥法による水溶性薬物のマイクロカプセルの製造において、外水相に浸透圧調節剤を存在させることを特徴とする水溶性薬物のマイクロカプセルの製造法。

【請求項 2】 水溶性薬物を含む溶液を内水相とし、高分子重合物を含む溶液を油相として W/O 型乳化物をつくり、該乳化物を浸透圧調節剤を含有した水相に分散させて (W/O) / W 型乳化物をつくり水中乾燥法に付すことを特徴とする請求項 1 記載の製造法。

【請求項 3】 水溶性薬物と高分子重合物とからなる油相を浸透圧調節剤を含有した水相に分散させて O/W 型乳化物をつくり水中乾燥法に付すことを特徴とする請求項 1 記載の製造法。

【請求項 4】 水溶性薬物が生理活性を有するペプチドである請求項 1 記載の製造法。

【請求項 5】 生理活性を有するペプチドの分子量が約 200～約 80000 である請求項 4 記載の製造法。

【請求項 6】 生理活性を有するペプチドが甲状腺ホルモン放出ホルモンである請求項 4 記載の製造法。

【請求項 7】 浸透圧調節剤が水溶性の多価アルコールである請求項 1 記載の製造法。

【請求項 8】 浸透圧調節剤が水溶性の六価アルコールである請求項 1 記載の製造法。

【請求項 9】 浸透圧調節剤がマンニトールである請求項 1 記載の製造法。

【請求項 10】 浸透圧調節剤の外水相中の濃度が約 0.001～約 60% (W/W) である請求項 1 記載の製造法。

【請求項 11】 浸透圧調節剤の外水相中の濃度が約 0.05～約 30% (W/W) である請求項 10 記載の製造法。

【請求項 12】 浸透圧調節剤の外水相中の濃度が約 1% (W/W) である請求項 11 記載の製造法。

【請求項 13】 高分子重合物の平均分子量が約 2000～約 800000 である請求項 2 記載の製造法。

【請求項 14】 高分子重合物が生体内分解型高分子重合物である請求項 2 記載の製造法。

【請求項 15】 生体内分解型高分子重合物がヒドロキシカルボン酸の重合物または共重合物あるいはこれらの混合物である請求項 14 記載の製造法。

【請求項 16】 高分子重合物が乳酸-グリコール酸共重合物である請求項 2 記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、水溶性薬物のマイクロカプセルの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】 特開平 4-46115 号公報および特開平 4-46116 号公報には、水溶性薬物を O/W 型液

中乾燥法によりマイクロスフィアにするにあたり、油相の溶媒組成が少なくとも一種の水不溶性溶媒と少なくとも一種の水混和性の溶媒から成る製造法および、油相に脂肪酸塩を添加する製造法が開示されている。さらに、日本薬学会第 112 年会要旨集、IV、86 頁には、水溶性薬物の O/W 型エマルジョンからのマイクロスフィアの製造法として、高分子重合物を第一溶媒に溶解し薬物を分散させ、さらに第二溶媒を添加し均一に溶解し、ついで O/W 型液中乾燥により得られたマイクロスフィアが報告されている。ジャーナル・マイクロエンキャプシュレーション (Journal Microencapsulation), 1988 年, 5 巻, 2 号 147～157 頁には、O/O 型乳化剤からの水溶性薬物のマイクロカプセルの製造法として、水混和性溶媒を内相、シリコン油、植物油等を外相とする方法が記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 O/W 型液中乾燥法によるマイクロスフィアの製造法においては、マイクロスフィアへの水溶性薬物の取り込み率は不十分で、未だ満足できるものではない。また、O/O 型液中乾燥法においては大量の溶媒を使用すること、乾燥時に高温の加熱が必要であるなどの欠点がある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 このような事情に鑑み、水溶性薬物のマイクロカプセル中への薬物の取り込み率をさらに高める検討を試みた。鋭意検討を重ねた結果、水中乾燥法による水溶性薬物のマイクロカプセルの製造において、外水相に浸透圧調節剤を存在させることによりマイクロカプセル中への薬物の取り込み率が著しく改善されることを見だし、本発明を完成した。

【0005】 すなわち、本発明は、(1) 水中乾燥法による水溶性薬物のマイクロカプセルの製造において、外水相に浸透圧調節剤を存在させることを特徴とする水溶性薬物のマイクロカプセルの製造法、(2) 水溶性薬物を含む溶液を内水相とし、高分子重合物を含む溶液を油相として W/O 型乳化物をつくり、該乳化物を浸透圧調節剤を含有した水相に分散させて (W/O) / W 型乳化物をつくり水中乾燥法に付すことを特徴とする上記

(1) 記載の製造法、(3) 水溶性薬物と高分子重合物とからなる油相を浸透圧調節剤を含有した水相に分散させて O/W 型乳化物をつくり水中乾燥法に付すことを特徴とする上記 (1) 記載の製造法、(4) 水溶性薬物が生理活性を有するペプチドである上記 (1) 記載の製造法、(5) 生理活性を有するペプチドの分子量が約 2000～約 80000 である上記 (4) 記載の製造法、

(6) 生理活性を有するペプチドが甲状腺ホルモン放出ホルモンである上記 (4) 記載の製造法、(7) 浸透圧調節剤が水溶性の多価アルコールである上記 (1) 記載の製造法、

【0006】 (8) 浸透圧調節剤が水溶性の六価アルコ

ールである上記(1)記載の製造法、(9)浸透圧調節剤がマンニトールである上記(1)記載の製造法、(10)浸透圧調節剤の外水相中の濃度が約0.001~約60%(W/W)である上記(1)記載の製造法、(11)浸透圧調節剤の外水相中の濃度が約0.05~約30%(W/W)である上記(10)記載の製造法、(12)浸透圧調節剤の外水相中の濃度が約1%(W/W)である上記(11)記載の製造法、(13)高分子重合物の平均分子量が約2000~約800000である上記(2)記載の製造法、(14)高分子重合物が生体内分解型高分子重合物である上記(2)記載の製造法、

(15)生体内分解型高分子重合物がヒドロキシカルボン酸の重合物または共重合物あるいはこれらの混合物である上記(14)記載の製造法、および(16)高分子重合物が乳酸-グリコール酸共重合物である上記(2)記載の製造法を提供するものである。

【0007】本製造法により、水溶性薬物を水中乾燥法によりマイクロカプセルとする場合、水溶性薬物が水相(外相)に分配することを防ぎ、マイクロカプセル中への水溶性薬物の取り込み率を高め、その結果マイクロカプセル中の水溶性薬物の量を増加させることが可能である。従って、本発明の目的は、水溶性薬物を水中乾燥法によりマイクロカプセルとする際に、マイクロカプセル中への薬物の取り込み率を改善する方法を提供することにある。

【0008】本発明においては、水中乾燥法、好ましくは、(W/O)/W型水中乾燥法またはO/W型水中乾燥法を用いてマイクロカプセルを製造する。即ち、(W/O)/W型水中乾燥法の場合、水溶性薬物を含む溶液を内水相とし、高分子重合物を含む溶液を油相としてW/O型乳化物をつくり、該乳化物を浸透圧調節剤を含有した水相に分散させて(W/O)/W型乳化物をつくり水中乾燥法に付し、油相中の溶媒を除去することにより水溶性薬物のマイクロカプセルを製造する。O/W型水中乾燥法の場合、水溶性薬物と高分子重合物とからなる油相を浸透圧調節剤を含有した水相に分散させてO/W型乳化物をつくり水中乾燥法に付し、油相中の溶媒を除去することにより水溶性薬物のマイクロカプセルを製造する。

【0009】本発明で用いられる水溶性薬物としては、親水性が強く、油水分配率の小さいものが挙げられる。油水分配率の小さいものとは、たとえばオクタノール/水間の油水分配率が約0.1以下のものをいう。該水溶性薬物としては、特に限定されないが、生理活性を有するペプチド、その他の抗生物質、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去たん剤、鎮静剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤、骨吸収抑制剤、血管新生抑制剤などが挙げられ

る。このうち生理活性を有するペプチド、骨吸収抑制剤および血管新生抑制剤が好ましい。

【0010】本発明で用いられる生理活性を有するペプチドとしては、2個以上のペプチドによって構成されるもので、分子量約200~約80000のものが好ましい。該ペプチドの具体例としては、たとえば黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)、これと同様の作用を有する誘導体であって、式(1)

(Pyr)Glu-R₁-Trp-Ser-R₂-R₃-R₄-Arg-Pro-R₅ (1)
[R₁はHis, Tyr, Trpまたはp-NH₂-Phe, R₂はTyrまたはPhe, R₃はGlyまたはD型のアミノ酸残基, R₄はLeu, IleまたはNle, R₅はGly-NH-R₆(R₆はHまたは水酸基を有しまたは有しない低級アルキル基)またはNH-R₆(R₆は前記と同意義)を示す。]で表わされるペプチドまたはその塩が挙げられる[米国特許第3,853,837,同第4,008,209,同第3,972,859,英国特許第1,423,083,プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)第78巻,第6509~6512頁(1981年)参照]。上記式(1)において、R₃で示されるD型のアミノ酸残基としては、たとえば炭素数が9までのα-D-アミノ酸(例、D-Leu, Ile, Nle, Val, Nval, Abu, Phe, Phg, Ser, Thr, Met, Ala, Trp, α-Aibuなど)などがあげられ、それらは適宜保護基(例、t-ブチル, t-ブトキシ, t-ブトキシカルボニルなど)を有していてもよい。勿論ペプチド(1)の酸塩、金属錯体化合物もペプチド(1)と同様に使用しうる。

【0011】式(1)で表わされるペプチドにおけるアミノ酸、ペプチド、保護基等に関し、略号で表示する場合、アイユーパッカーアイユービー・コミッション・オン・バイオケミカル・ノメンクレーチャー(IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature)による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。なお、本明細書においては、上記(1)式においてR₁-His, R₂-Tyr, R₃-D-Leu, R₄-Leu, R₅-NHCH₂-CH₃であるペプチドを酢酸リユープロライドと称する。

【0012】他のLH-RHアナログとしては、ナファレリン:(pyro)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-(3-ナフチル)-D-Ala-Leu-Arg-Pro-GluNH₂、ゴセレリン:(pyro)-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-O-tert-ブチル-D-Ser-Leu-Arg-Pro-セミカルバジドまたはそれらの塩が挙げられる。また、生理活性を有するペプチドとしては、LH-RH拮抗物質(米国特許第4086219号,同第4124577号,同

第4253997号, 同第4317815号参照)が挙げられる。

【0013】また、さらに生理活性を有するペプチドとしては、たとえばインスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチン誘導体(米国特許第4087390号, 同第4093574号, 同第4100117号, 同第4253998号参照)、成長ホルモン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、メラノサイト刺激ホルモン(MSH)、甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)その塩およびその誘導体(特開昭50-121273号, 特開昭52-116465号公報参照)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、バソプレシン、バソプレシン誘導体[デスモプレシン(日本内分泌学会雑誌, 第54巻, 第5号, 第676~691頁(1978年)参照)、オキシトシン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、グルカゴン、ガストリン、セクレチン、パンクレオザイミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)、エンケファリン、エンケファリン誘導体(米国特許第4277394号, ヨーロッパ特許出願公開第31567号公報参照)などのようなオリゴペプチド; エンドルフィン、キョウトルフィン、インターフェロン(α 型, β 型, γ 型)、インターロイキン(1~XI)、タフトシン、サイモポイエチン、サイモシン、サイモスチムリン、胸腺液性因子(THF)、血中胸腺因子(FTS)およびその誘導体(米国特許第4229438号参照)、およびその他の胸腺因子[医学のあゆみ, 第125巻, 第10号, 835-843頁(1983年)], 腫瘍壊死因子(TNF)、コロニー誘発因子(CSF)、モチリン、ダイノルフィン、ボムベシン、ニューロテンシン、セルレイン、ブラディキニン、ウロキナーゼ、アスパラギナーゼ、カリクレイン、サブスタンスP、神経成長因子、血液凝固因子の第VIII因子および第IX因子、塩化リゾチーム、ポリミキシンB、コリスチン、グラミシジン、バシトラシン、タンパク質合成刺激ペプチド(英国特許第8,232,082号)、胃抑制ポリペプチド(GIP)、バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド(VIP)、血小板由来増殖因子(PDGF)、成長ホルモン放出因子(GRF、ソマトクリニン)、ボーン・モルファジェネティック・プロテイン(BMP)、上皮成長因子(EGF)、エリスロポエチン(EPO)などのポリペプチドなどが挙げられる。

【0014】生理活性を有するペプチドとしては、甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)が好ましい。

【0015】上記の抗生物質としては、例えばゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテ

ラサイクリン、ロリテトラサイクリン、塩酸ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファロリジン、セフォチアム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキシラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムなどが挙げられる。

【0016】上記抗腫瘍剤としては、塩酸プレオマイシン、メソトレキセート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、塩酸ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフルール-5-フルオロウラシル、クレスチン、ビシパニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、ポリI:C、ポリA:U、ポリICLC、シスプラチンなどが挙げられる。

【0017】上記の解熱、鎮痛、消炎剤としては、サリチル酸ナトリウム、スルピリン、フルフェナム酸ナトリウム、ジクロフェナックナトリウム、インドメタシンナトリウム、塩酸モルビネ、塩酸パチジン、酒石酸レボルファノール、オキシモルフォンなどが挙げられる。鎮咳去たん剤としては、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸アロクラマイド、塩酸クロフェジアノール、塩酸ピコペリダミン、クロベラスチン、塩酸プロトキロール、塩酸イソプロテレノール、硫酸サルブタモール、硫酸テレブタリンなどが挙げられる。

【0018】鎮静剤としては、塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、硫酸アトロピン、臭化メチルスコボラミンなどが挙げられる。筋弛緩剤としては、メタンスルホン酸プリジノール、塩化ツボクラリン、臭化パンクロニウムなどが挙げられる。抗てんかん剤としては、フェニトインナトリウム、エトサキシミド、アセタゾラミドナトリウム、塩酸クロルジアゼポキシドなどが挙げられる。抗潰瘍剤としては、メトクロプラミド、塩酸ヒスチジンなどが挙げられる。抗うつ剤としては、イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、硫酸フェネルジンなどが挙げられる。

【0019】抗アレルギー剤としては、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸トリベレナミン、塩酸メトジラジン、塩酸クレミゾール、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸メトキシフェナミンなどが挙げられる。強心剤としては、トランスバイオキソカンファー、テオフィロール、アミノフィリン、塩酸エチレフリンなどが挙げられる。不整脈治療剤としては、塩酸プロプラノール、塩酸アルプレノロール、塩酸プフェトロール、塩酸オキシプレノロールなどが挙げられる。血管拡張剤としては、塩酸オキシフェドリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸トラゾリン、ヘキソベンジン、硫酸バメタン

などが挙げられる。降圧利尿剤としては、ヘキサメトニウムブロミド、ペントリニウム、塩酸メカミルアミン、塩酸エカラジン、塩酸クロニジンなどが挙げられる。

【0020】糖尿病治療剤としては、グリミジンナトリウム、グリピザイド、塩酸フェンフォルミン、塩酸アフォルミン、メトフォルミンなどが挙げられる。抗凝血剤としては、ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。止血剤としては、トロンボプラスチン、トロンピン、メナジオン亜硫酸水素ナトリウム、アセトメナフトン、ε-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンスルホン酸塩などが挙げられる。抗結核剤としては、イソニアジド、エタンブトール、パラアミノサリチル酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0021】ホルモン剤としては、コハク酸プレドニゾン、リン酸ナトリウムプレドニゾン、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、リン酸ヘキサステロール、酢酸ヘキサステロール、メチマゾールなどが挙げられる。麻薬拮抗剤としては、酒石酸レバロルファン、塩酸ナロルフィン、塩酸ナロキソンなどが挙げられる。骨吸収抑制剤としては、(硫黄含有アルキル)アミノメチレンビスフォスホン酸などが挙げられる。血管新生抑制剤としては、血管新生抑制ステロイド[サイエンス(Science)第221巻719頁(1983年)参照]、フマギリン(ヨーロッパ特許公開第325199号公報参照)、フマギロール誘導体(ヨーロッパ特許公開第357061号、同第359036号、同第386667号、同第415294号公報参照)などが挙げられる。

【0022】薬物はそれ自身であっても、上記例示の個々の塩を包含する塩であってもよい。例えば、薬物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、炭酸、塩酸、硫酸、硝酸、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、メタンスルホン酸等との塩、薬物がカルボン酸基等の酸性基を有する場合、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類との塩であってもよい。上記水溶性薬物の使用量は、薬物の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などにより異なるが、内水層中の濃度とし



【0026】[式中、Rは水素またはアルキル基を示す。]で表されるヒドロキシカルボン酸が好ましい具体例として挙げられる。上記式中、Rで示されるアルキル基としては、例えば炭素数1から8の直鎖あるいは分枝状のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等)が好ましい。こ

ては、約0.001%~約90%(W/W)、より好ましくは約0.01%~約80%(W/W)から選ばれる。特に好ましくは約0.01%~約70%(W/W)である。

【0023】本発明で用いられる高分子重合物としては、水に難溶または不溶で、生体適合性のある高分子重合物を示す。水に難溶とは、該高分子重合物の水に対する溶解度が0より大きく約1%(W/W)以下であることを意味する。かかる高分子重合物としては、例えば、生体内分解型としてポリ脂肪酸エステル(例、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸など)、ポリ-α-シアノアクリル酸エステル、ポリ-β-ヒドロキシ酪酸、ポリアルキレンオキサレート(例、ポリトリメチレンオキサレート、ポリテトラメチレンオキサレートなど)、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、あるいはその他のポリカーボネート(例、ポリエチレンカーボネート、ポリエチレンプロピレンカーボネートなど)、ポリアミノ酸(例、ポリ-γ-ベンジルーL-グルタミン酸、ポリ-L-アラニン、ポリ-γ-メチルーL-グルタミン酸など)などが挙げられる。さらに、生体適合性を有するその他の高分子重合物として、ポリスチレン、ポリメタアクリル酸、アクリル酸とメタアクリル酸との共重合物、ポリアミノ酸、デキストランステアレート、エチルセルロース、アセチルセルロース、ニトロセルロース、無水マレイン酸系共重合物、エチレンビニールアセテート系共重合物、ポリビニールアセテート、ポリアクリルアミドなどが挙げられる。これらの高分子重合物は一種でもよく、また2種以上の共重合物、あるいは単なる混合物でもよく、またその塩でもよい。

【0024】これらの高分子重合物の中で、特に、注射剤として用いる場合は生体内分解型高分子重合物が好ましい。該生体内分解型高分子重合物の好ましい具体例としては、例えばヒドロキシカルボン酸の重合物または共重合物あるいはそれらの混合物などが挙げられる。該ヒドロキシカルボン酸としては特に限定されないが、一般式(I I)

【0025】

【化1】

(I I)

れらの中で、炭素数1から3の直鎖あるいは分枝状のアルキル基が特に好ましい。

【0027】上記ヒドロキシカルボン酸の好ましい具体例としては、例えばグリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、2-ヒドロキシカプロン酸、2-ヒドロキシシソカプロン酸、2-ヒドロキシカプリル酸などが挙

げられる。このうち特に、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、2-ヒドロキシカプロン酸が好ましい。さらに、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸が特に好ましい。これらのヒドロキシカルボン酸において、D-体、L-体およびD、L-体が存在するものは、そのいずれを用いてもよいが、D、L-体が好ましい。該共重合物の共重合の形式は、ランダム、ブロック、グラフトの何れでもよい。これらのグリコール酸共重合物においては、生体内での分解が比較的速やかで単独で用いた場合の放出期間が1ヶ月以内のものが好ましい。本発明に使用される高分子重合物は、一般的な合成法（例えば、特開昭61-28521号公報参照）で問題なく合成できる。

【0028】本発明に使用されるこれらの高分子重合物の平均分子量は約2000～約800000のものが好ましく、より好ましくは約5000～約200000の範囲から選定される。上記の高分子重合物として、乳酸-グリコール酸共重合物を用いる場合、その組成比は約100/0～約50/50 (W/W) が好ましい。酪酸-グリコール酸共重合物を用いる場合、その組成比は約100/0～約25/75 (W/W) が好ましい。乳酸/グリコール酸共重合物は、重量平均分子量が約5000～約30000のものが好ましい。さらに約5000～約20000のものが特に好ましい。上記高分子重合物として例えばポリ乳酸(A)とグリコール酸/2-ヒドロキシ酪酸共重合物(B)との混合物を用いる場合、(A)/(B)で表される混合比が約10/90～約90/10(重量比)の範囲で使用される。好ましくは約25/75～約75/25(重量比)の範囲である。ポリ乳酸の重量平均分子量は約5000～約30000のものが好ましい。さらに約6000～約20000のものが特に好ましい。グリコール酸/2-ヒドロキシ酪酸共重合物の組成比は、モル比で約40/60～約70/30が好ましい。グリコール酸/2-ヒドロキシ酪酸共重合物の重量平均分子量は約5000～約25000が好ましい。さらに約5000～約20000が特に好ましい。

【0029】なお、本明細書における分子量とは、ポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。測定は、GPCカラムTSKゲル(2000, 2500, 3000、東ソー製)を使用、移動相としてクロロホルムを用いた。これら高分子重合物の使用する量は、水溶性薬物の薬理活性の強さと、薬物放出の速度および期間などによって決まり、たとえば水溶性薬物に対して約0.2～約10000倍(重量比)の量で調製されるが、好ましくは約1～約1000倍(重量比)の量の重合物をマイクロカプセル基剤として用いるのがよい。油相中の高分子重合物の濃度は、約0.5～約90%(W/W)、さらに好ましくは約2～約60%

(W/W)から選ばれる。

【0030】本発明に用いられる浸透圧調節剤としては、水溶液とした場合浸透圧を示すものであればいかなる物質であってもよい。該浸透圧調節剤の具体例としては、例えば水溶性の多価アルコール類、水溶性の一価アルコール類、水溶性の単糖類、二糖類およびオリゴ糖あるいはそれらの誘導体、水溶性のアミノ酸、水溶性のペプチド、タンパク質あるいはそれらの誘導体などが挙げられる。これらのうち水溶性の多価アルコール類、なら

びに水溶性の単糖類、二糖類およびオリゴ糖あるいはそれらの誘導体が好ましい。さらに水溶性の多価アルコール類および水溶性の単糖類が特に好ましい。最も好ましくは水溶性の多価アルコールである。

【0031】上記水溶性の多価アルコール類としては、例えばグリセリン等の二価アルコール類、アラビトール、キシリトール、アドニトール等の五価アルコール類、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール等の六価アルコール類などが挙げられる。これらのうち六価のアルコール類が好ましい。なかでも、マンニトールが特に好ましい。上記水溶性の一価アルコール類としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等が挙げられる。これらのうちエタノールが好ましい。上記水溶性の単糖類としては、例えばアラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボース等の五炭糖類、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンノース、ソルボース、ラムノース、フコース等の六炭糖類が挙げられる。これらのうち六炭糖類が好ましい。上記水溶性の二糖類としては、例えば麦芽糖、セロビオース、 α 、 α -トレハロース、乳糖、ショ糖などが挙げられる。これらのうち乳糖、ショ糖が好ましい。上記水溶性のオリゴ糖としては、例えばマルトトリオース、ラフィノース等の三糖類、スタキオース等の四糖類などが挙げられる。これらのうち三糖類が好ましい。上記水溶性の単糖類、二糖類およびオリゴ糖の誘導体としては、例えばグルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトロン酸などが挙げられる。

【0032】上記水溶性のアミノ酸としては、例えばグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、セリン、トレオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、システイン、メチオニン等の中性アミノ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸等が挙げられる。またこれらの水溶性アミノ酸の酸(例、塩酸、硫酸、リン酸等)またはアルカリ(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属等)との塩を用いてもよい。水溶性のペプチド、タンパク質あるいはそれらの誘導体としては、例えばカゼイン、グロブリン、プロラミン、アルブミン、ゼラチンなどが挙げられる。これらの浸透圧調節剤は、単独で使用しても、一種以上を混合して使用してもよ

い。これらの浸透圧調節剤の外水相中での濃度は、浸透圧調節剤が非イオン性物質の場合、約0.001%～約60% (W/W)、好ましくは約0.01～約40% (W/W)、より好ましくは約0.05～約30% (W/W)、特に好ましくは約1% (W/W) である。また、浸透圧調節剤がイオン性物質の場合、上記の濃度を全体のイオン価で除した濃度が用いられる。浸透圧調節剤の添加濃度は、溶解度以下である必要はなく、一部が分散状態であってもよい。

【0033】本発明における(W/O)/W型水中乾燥法によるマイクロカプセルの製造は例えば以下のようにして行なわれる。まず、水に水溶性薬物を前記の濃度になる量を溶解し、これに必要であればゼラチン、寒天、アルギン酸、ポリビニールアルコールあるいは塩基性アミノ酸などの薬物保持物質を加えて溶解もしくは懸濁し、内水相とする。これらの内水相中には、生理活性ペプチドの安定性、溶解性を保つためのpH調整剤として、炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩などを添加してもよい。また、さらに生理活性ペプチドの安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコールなどのポリオール化合物などを、あるいは保存剤として、一般に用いられるパラオキシ安息香酸エステル類(例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサルなどを添加してもよい。

【0034】このようにして得られた内水相を、高分子重合物を含む溶液(油相)中に加え、ついで乳化操作を行い、W/O型乳化物をつくる。該乳化操作は、公知の分散法、例えば、断続振とう法、プロペラ型攪はん機あるいはタービン型攪はん機などのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法などが用いられる。上記高分子重合物を含む溶液(油相)は、高分子重合物を有機溶媒中に溶解したものが用いられる。該溶媒としては、沸点が約120℃以下で、かつ水と混和しない性質のもので、高分子重合物を溶解するものであればよい。その具体例としては、例えばハロゲン化炭化水素(例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロメタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など)、脂肪酸エステル(例、酢酸エチル、酢酸ブチルなど)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテルなど)、芳香族炭化水素(例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)等が挙げられる。これらは2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。ついで、このようにして調製されたW/O型乳化物を、浸透圧調節剤を前記の濃度になる量を含有した水相中で水中乾燥法に付す。すなわち、該W/O型乳化物をさらに浸透圧調節剤を含有した第3層目の水相中に加え、(W/

O)/W型の3相乳化物を形成させた後、油相中の溶媒を除去し、マイクロカプセルを調製する。

【0035】本発明におけるO/W型水中乾燥法によるマイクロカプセルの製造は、例えば以下のようにして行われる。まず、高分子重合物を水不溶性溶媒に溶解する。ついでこの溶液に、水溶性薬物を加えよく混合して油相を製造する。この場合、所望により水不溶性溶媒と共に水溶性溶媒を用いることも有効である。ついで、このようにして製造された油相を、浸透圧調節剤を前記の濃度になる量を含有した水相中で水中乾燥法に付す。すなわち、該油相をさらに浸透圧調節剤を含有した第2相目の水相中に加え、O/W型乳化物を形成させた後、油相中の溶媒を除去し、マイクロカプセルを製造する。

【0036】上記水不溶性溶媒としては、該高分子重合物を溶解し、水に不溶性のものであればいかなるものでもよい。該水不溶性溶媒の具体例としては、例えばハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロヘキサン、クロロエタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、エーテル類(例、エチルエーテル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、炭化水素類(例、n-ペンタン、n-ヘキサン等)などが挙げられる。上記水溶性溶媒は、水溶性を有し、上記水不溶性溶媒と混合し得るものであればいかなるものでもよい。該水溶性溶媒の具体例としては、例えばアルコール類(例、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等)、アセトン、アセトニトリルなどが挙げられる。

【0037】(W/O)/W型水中乾燥法における第3相目の水相またはO/W乾燥法における第2相目の水相に乳化剤を加えてもよい。その例としては、一般に安定なO/W型乳化物を形成するものであればいずれでもよい。さらに具体的には、例えばアニオン界面活性剤

(例、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤(例、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル[例、Tween 80, Tween 60 (アトラスパウダー社)など]、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体[例、HCO-60, HCO-50 (日光ケミカルズ)など]あるいはポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の一種類か、いくつかを組合わせて使用してもよい。使用の際の濃度は約0.01%～約20% (W/W)の範囲から適宜、選定でき、より好ましくは約0.05%～約10% (W/W)の範囲で用いられる。

【0038】油相中の溶媒の除去は、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、プロペラ型攪拌機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧下または徐々に減圧して行なうか、ロータリーエバポ

レーターなどを用いて、真空度を調節しながら除去する。この場合、高分子重合物の固化がある程度進行し、内層から薬物の放出による損失が減少した時点で、溶媒の除去をより完全にする目的で、(W/O)/W型あるいはO/W型乳化物を徐々に加温して行くと所要時間を短縮することができる。また、温度以外の方法で増粘化および固化を行う場合は、単に(W/O)/W型あるいはO/W型乳化物を攪拌下放置するか、加温するか、窒素ガスなどを吹きつけるかすることなどによって除去してもよい。この溶媒の除去過程は薬物の放出をコントロールするマイクロカプセルの表面構造を大きく左右する重要な過程である。たとえば、除去の速度を速く行うことによって、表面に多くの細孔を生じ、またより大きな細孔となり、薬物放出速度を高める。

【0039】このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいはろ過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離の水溶性薬物、薬物保持物質などを、蒸留水で数回繰返し洗滌し、必要であれば加温し減圧下でマイクロカプセル中の水分の乾燥およびマイクロカプセル中の溶媒の乾燥をより完全に行なう。上記で得られたマイクロカプセルは、必要であれば軽く粉碎した後、篩過して、大きすぎるマイクロカプセル部分を除去する。マイクロカプセルの粒子径は、徐放性の程度により懸濁剤として使用する場合には、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、たとえば、平均径として約0.5~約400 μ mの範囲が挙げられ、より好ましくは約2~約200 μ mの範囲にあることが望まれる。

【0040】本発明方法により製造されたマイクロカプセルは、そのまま筋肉内、皮下、血管、臓器、あるいは関節腔、腫瘍などの病巣に容易に注射剤、経粘膜投与剤および埋め込み剤として投与することができる。また、種々の製剤に成型して投与することもでき、そのような製剤を製造する際の原料物質としても使用され得る。上記製剤としては、注射剤、経口投与製剤(例、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤)、経鼻投与製剤、坐剤(例、直腸坐剤、膣座剤)などが挙げられる。たとえば、本発明のマイクロカプセルを注射剤とするには、本発明のマイクロカプセルを分散剤(例、Tween 80, HCO 60(日光ケミカルズ製)、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノールなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など)などと共に水性懸濁剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどに分散して油性懸濁剤とし、徐放性注射剤とする。

【0041】さらに、上記のマイクロカプセルの徐放性注射剤は、懸濁剤として、上記の組成以外に、賦形剤

(例、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など)を加えて、再分散した後、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥して固型化し、用時に、注射用蒸留水あるいは適当な分散剤を加えると、より安定した徐放性注射剤が得られる。

【0042】本発明のマイクロカプセルをたとえば錠剤にするには、一般に公知の製法に準じて行うことができる。たとえば賦形剤(例、乳糖、結晶セルロース、白糖、トウモロコシデンプン等のデンプン類など)、崩壊剤(例、トウモロコシデンプン等のデンプン類、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、炭酸カルシウムなど)、結合剤(例、結晶セルロース、アラビアゴム、デキストリン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)または滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など)などを添加して圧縮成形する。

【0043】本発明のマイクロカプセルをたとえば経鼻投与製剤にするには、固状、半固状または液状のものに成形され、いずれも一般に用いられる製法で行なうことができる。たとえば、上記固状のものとしては、該マイクロカプセルをそのまま、あるいは賦形剤(例、グルコース、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど)、増粘剤(例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など)などを添加、混合して粉状の組成物とする。上記液状のものとしては、注射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とする。半固状の場合は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらはいずれも、pH調節剤(例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど)、防腐剤(例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど)などを加えてもよい。

【0044】本発明のマイクロカプセルを坐剤とするには、油性または水性の固状、半固状あるいは液状のものを自公知の方法で製造する。上記組成物に用いる油性基剤としては、マイクロカプセルを溶解しないものであればよく、たとえば高級脂肪酸のグリセリド[例、カカオ脂、ワiteプゾル類(ダイナマイトノーベル社)など]、中級脂肪酸[例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社)など]、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。また、水性基剤としては、たとえばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、たとえば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0045】本発明の徐放製剤は低毒性で安全に用いられる。本発明の徐放製剤の投与量は、主薬である水溶性薬物の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物(例、マウス、ラット、ウマ、ウシ、人等の温血

哺乳動物)、投与目的により種々異なるが、該主薬の有効量であればよい。たとえば、成人(体重50kg)に1回あたりの投与量として、マイクロカプセルの適量が約1mg~約10g、好ましくは約10mg~約2gの範囲から、適宜選択することができる。なお、上記注射剤として投与する場合の懸濁溶液の容量は、約0.1~約5ml、好ましくは約0.5~約3mlの範囲から適宜選ぶことができる。このようにして、通常の一回投与量より多い有効量の水溶性薬物および生体適合性のある高分子重合物よりなり、長期間にわたって薬物を持続的に放出させることができ、薬物の初期放出量の少ないマイクロカプセルとして調製された医薬組成物が得られる。

【0046】

【実施例】以下実施例中におけるパーセント(%)は重量/重量パーセントを示し、分子量は重量平均分子量を示す。実施例中に示す薬物の取り込み率(%)は、以下の式から算出した。

薬物の取り込み率(%) = $100 \times (\text{マイクロカプセル中の薬物量}) / (\text{加えた最初の薬物量})$

【0047】実施例1

甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)0.5gを水0.2gに溶解した水溶液に乳酸/グリコール酸共重合物[PLGA, 乳酸/グリコール酸: 75/25 (W/W), 分子量14,000]4.5gを含むジクロロメタン(4.9ml)溶液を加えW/O乳化物とした。このW/O乳化物を19~20℃に冷却し、あらかじめ19~20℃に冷却した1%マンニトールを含む0.1%ポリビニルアルコール(PVA)溶液1L中に分散させ(W/O)/W乳化物とした。3時間水中乾燥し、遠心分離によりマイクロカプセルを捕集し、乾燥した。比較例1と比べてTRHのマイクロカプセルへの取り込み率が向上し(90.3%)、マイクロカプセル中のTRH含量が上がった(8.0%)。

【0048】実施例2

TRH0.5gを水0.3gに溶解した液に、PLGA[乳酸/グリコール酸: 75/25 (W/W), 分子量14,000]4.5gをジクロロメタン5.6mlに溶解した液を加えW/O乳化物とした。このW/O乳化物を19~20℃に冷却し、あらかじめ19~20℃に冷却した5%マンニトールを含む0.1%PVA溶液1Lを用いて実施例1と同様の方法でマイクロカプセルを調製した。比較例1と比べてTRHのマイクロカプセルへの取り込み率が向上し(83.4%)、マイクロカプセル中のTRH含量が上がった(7.4%)。

【0049】実施例3

10%マンニトールを含む0.1%PVA溶液を用いて実施例1と同様の方法でマイクロカプセルを調製した。比較例1と比べてTRHのマイクロカプセルへの取り込み率が向上し(82.8%)、マイクロカプセル中のTRH含量が上がった(7.4%)。

【0050】実施例4

0.5%マンニトールを含む0.1%PVA溶液を用いて実施例1と同様の方法でマイクロカプセルを調製した。比較例1と比べてTRHのマイクロカプセルへの取り込み率が向上し(88.3%)、マイクロカプセル中のTRH含量が上がった(7.9%)。

【0051】実施例5

TRH15gを水6gに溶解した水溶液にPLGA[乳酸/グリコール酸: 75/25 (W/W), 分子量14,000]135gをジクロロメタン168mlに溶解した溶液を加えW/O乳化物とした。この乳化物を19~20℃に冷却し、あらかじめ19~20℃に冷却した1%マンニトールを含む0.1%PVA溶液45L中に分散させ、(W/O)/W乳化物とした。3時間水中乾燥し、遠心分離によりマイクロカプセルを捕集し、乾燥した。比較例2と比べてTRHのマイクロカプセルへの取り込み率が向上し(93.9%)、マイクロカプセル中のTRH含量が上がった(8.3%)。

【0052】実施例6

1%グルコースを含む0.1%PVA溶液を用いて実施例1と同様の方法でマイクロカプセルを調製した。比較例1と比べてTRHのマイクロカプセルへの取り込み率が向上し、マイクロカプセル中のTRH含量が上がった。

【0053】実施例7

0.2%NaClを含む0.1%PVA溶液を用いて実施例1と同様の方法でマイクロカプセルを調製した。比較例1と比べてTRHのマイクロカプセルへの取り込み率が向上し(95.2%)、マイクロカプセル中のTRH含量が上がった(7.9%)。

【0054】実施例8

酢酸リユープロライド495mgとゼラチン80mgを水0.5gに溶解した水溶液にPLGA[乳酸/グリコール酸: 75/25 (W/W), 分子量: 14,000]3.97gをジクロロメタン5.5mlに溶解した溶液を加えW/O乳化物とし、この乳化物を18.5℃に冷却し、あらかじめ18.5℃に冷却した1%マンニトールを含む0.1%PVA溶液1L中に分散させ、(W/O)/W乳化物とした。3時間水中乾燥し、遠心分離によりマイクロカプセルを捕集し、凍結乾燥した。比較例3と比べてTRHのマイクロカプセルへの取り込み率が向上し(89.1%)、マイクロカプセル中の酢酸リユープロライド含量が上がった(9.7%)。

【0055】実施例9

TRH22.5gを水6.75gに溶解した液に、PLGA[乳酸/グリコール酸: 75/25 (W/W), 分子量14,000]202.5gをジクロロメタン252mlに溶解した液を加えW/O乳化物とした。このW/O乳化物を14~16℃に冷却し、あらかじめ14~16℃に冷却した1%マンニトールを含む0.1%PVA溶液

45 Lに分散させて(W/O)／W乳化物とした。3時間水中乾燥し、遠心分離によりマイクロカプセルを捕集し、乾燥した。比較例2と比べてTRHのマイクロカプセルへの取り込み率が向上し(88%)、マイクロカプセル中のTRH含量が上がった(7.5%)。

【0056】実施例10

TRH 67.5 gを水20.25 gに溶解した液に、PLGA[乳酸／グリコール酸：75／25 (W/W)，分子量14,000] 607.5 gをジクロロメタン756 mlに溶解した液を加えW/O乳化物とした。このW/O乳化物を14～16℃に冷却した。あらかじめ14～16℃に冷却した1%マンニトールを含む0.1%PVA溶液135 Lを用い、実施例9と同様にしてマイクロカプセルを調製した。比較例2と比べてTRHのマイクロカプセルへの取り込み率が向上し、マイクロカプセル中のTRH含量が上がった。

【0057】比較例1

TRH 0.5 gを含む水溶液にPLGA[乳酸／グリコール酸：75／25 (W/W)，分子量：14,000] 4.5 gをジクロロメタン5.6 mlに溶解した溶液を加えW/O乳化物とした。この乳化物を19～20℃に冷却し、あらかじめ19～20℃に冷却した0.1%PVA溶液1 L中に分散させ、(W/O)／W乳化物とした。3時間水中乾燥し、遠心分離によりマイクロカプセルを捕集し、乾燥した。TRHのマイクロカプセルへの取り込み率は76.6%、マイクロカプセル中のTRH含量は6.8%であった。

【0058】比較例2

【手続補正書】

【提出日】平成5年11月1日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正内容】

【0034】このようにして得られた内水相を、高分子重合物を含む溶液(油相)に加え、ついで乳化操作を行い、W/O型乳化物をつくる。該乳化操作は、公知の分散法、例えば、断続振とう法、プロペラ型攪はん機あるいはタービン型攪はん機などのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法などが用いられる。上記高分子重合物を含む溶液(油相)は、高分子重合物を有機溶媒中に溶解したものが用いられる。該溶媒としては、沸点が約120℃以下で、かつ水と混和しない性質のもので、高分子重合物を溶解するものであればよい。その具体例としては、例えばハロゲン化炭化水素(例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩

TRH 15 gを水9 gに溶解した水溶液にPLGA[乳酸／グリコール酸：75／25 (W/W)，分子量：14,000] 135 gをジクロロメタン168 mlに溶解した溶液を加えW/O乳化物とした。この乳化物を19～20℃に冷却し、あらかじめ19～20℃に冷却した0.1%PVA溶液45 L中に分散させ、(W/O)／W乳化物とした。3時間水中乾燥し、遠心分離によりマイクロカプセルを捕集し、乾燥した。TRHのマイクロカプセルへの取り込み率は76.0%、マイクロカプセル中のTRH含量は6.5%であった。

【0059】比較例3

酢酸リユープロライド16.5 gとゼラチン2.7 gを水16.7 gに溶解した水溶液にPLGA[乳酸／グリコール酸：75／25 (W/W)，分子量：14,000] 132.3 gをジクロロメタン167 mlに溶解した溶液を加えW/O乳化物とした。この乳化物を18.5℃に冷却し、あらかじめ18.5℃に冷却した0.1%PVA溶液25 L中に分散させ(W/O)／W乳化物とした。3時間水中乾燥し、遠心分離によりマイクロカプセルを捕集し、凍結乾燥した。TRHのマイクロカプセルへの取り込み率は85.3%、マイクロカプセル中の酢酸リユープロライド含量は9.3%であった。

【0060】

【発明の効果】本発明方法によれば、水中乾燥法による水溶性薬物のマイクロカプセルの製造において、水溶性薬物のマイクロカプセルへの取り込み率およびマイクロカプセル中の水溶性薬物の含量を高めることができる。

化炭素など)、脂肪酸エステル(例、酢酸エチル、酢酸ブチルなど)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテルなど)、芳香族炭化水素(例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)等が挙げられる。これらは2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。ついで、このようにして調製されたW/O型乳化物を、浸透圧調節剤を前記の濃度になる量を含む水相中で水中乾燥法に付す。すなわち、該W/O型乳化物をさらに浸透圧調節剤を含む第3層目の水相中に加え、(W/O)／W型の3相乳化物を形成させた後、油相中の溶媒を除去し、マイクロカプセルを調製する。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正内容】

【0054】実施例8

酢酸リユープロライド495 mgとゼラチン80 mgを水0.5 gに溶解した水溶液にPLGA[乳酸／グリコール

酸：75/25 (W/W)，分子量：14,000] 3.97 g をジクロロメタン5.5 ml に溶解した溶液を加え W/O 乳化物とし、この乳化物を 18.5℃ に冷却し、あらかじめ 18.5℃ に冷却した 1% マンニトールを含む 0.1% PVA 溶液 1 L 中に分散させ、(W/O)/W 乳化物とした。3 時間水中乾燥し、遠心分離によりマイクロカプセルを捕集し、凍結乾燥した。比較例 3 と比べて酢酸リユープロライドのマイクロカプセルへの取り込み率が向上し (89.1%)、マイクロカプセル中の酢酸リユープロライド含量が上がった (9.7%)。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正内容】

【0059】比較例 3

酢酸リユープロライド 16.5 g とゼラチン 2.7 g を水 16.7 g に溶解した水溶液に PLGA [乳酸/グリコール酸：75/25 (W/W)，分子量：14,000] 132.3 g をジクロロメタン 167 ml に溶解した溶液を加え W/O 乳化物とした。この乳化物を 18.5℃ に冷却し、あらかじめ 18.5℃ に冷却した 0.1% PVA 溶液 25 L 中に分散させ (W/O)/W 乳化物とした。3 時間水中乾燥し、遠心分離によりマイクロカプセルを捕集し、凍結乾燥した。酢酸リユープロライドのマイクロカプセルへの取り込み率は 85.3%、マイクロカプセル中の酢酸リユープロライド含量は 9.3% であった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.